

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 3 mg tabletit
Rybelsus 7 mg tabletit
Rybelsus 14 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rybelsus 3 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 3 mg semaglutidia*.

Rybelsus 7 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 7 mg semaglutidia*.

Rybelsus 14 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 14 mg semaglutidia*.

* ihmisen glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -soluissa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 23 mg natriumia semaglutidin vahvuudesta riippumatta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Rybelsus 3 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (7,5 mm x 13,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "3" ja toiselle "novo".

Rybelsus 7 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (7,5 mm x 13,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "7" ja toiselle "novo".

Rybelsus 14 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (7,5 mm x 13,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "14" ja toiselle "novo".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rybelsus on tarkoitettu aikuisille riittämättömässä hoitotasapainossa oleville tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille glukoositasapainon parantamiseen ruokavalion ja liikunnan lisänä

- monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena intoleranssin tai vasta-aiheiden vuoksi
- yhdistelmänä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitautitahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos on 3 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa kuukauden ajan. Kuukauden kuluttua annos pitää suurentaa ylläpitoannokseen 7 mg kerran vuorokaudessa. Kun annosta 7 mg kerran vuorokaudessa on käytetty vähintään kuukauden ajan, annos voidaan suurentaa ylläpitoannokseen 14 mg kerran vuorokaudessa glukoositasapainon parantamiseksi edelleen.

Semaglutidin suurin suositeltu päivittäinen kerta-annos on 14 mg. Kahden 7 mg:n tabletin ottamista 14 mg:n annoksen vaikutuksen saavuttamiseksi ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella.

Katso kohdasta 5.2 tietoa siirtymisestä suun kautta annettavasta semaglutidihoidosta ihon alle (s.c.) annettavaan semaglutidihoitoon tai päinvastoin.

Kun semaglutidia käytetään yhdistelmänä metformiinin ja/tai natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjän tai tiatsolidiinidionin kanssa, metformiinin ja/tai SGLT2:n estäjän tai tiatsolidiinidionin senhetkistä annosta ei tarvitse muuttaa.

Kun semaglutidia käytetään yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Semaglutidiannoksen säätäminen ei vaadi verengluukoosin omaseurantaa. Verengluukoosin omaseuranta on tarpeen sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi, etenkin semaglutidihoitoa aloitettaessa ja insuliiniannosta pienennettäessä. Insuliiniannosta on suositeltavaa pienentää asteittain.

Unohtunut annos

Jos annoksen ottaminen unohtuu, unohtunut annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan seuraavana päivänä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella. 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien hoidosta on vain vähän kokemusta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden semaglutidihoidosta on vain vähän kokemusta. Semaglutidia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden semaglutidihoidosta on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun näitä potilaita hoidetaan semaglutidilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rybelsus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rybelsus on tabletti, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa.

- Tämä lääkevalmiste otetaan tyhjiin mahaan mihin tahansa vuorokaudenaikaan.
- Se niellään kokonaisena, ja samalla juodaan pieni määrä vettä (enintään puoli lasillista, mikä vastaa noin 120 ml:aa vettä). Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, sillä ei tiedetä, vaikuttaako se semaglutidin imeytymiseen.
- Potilaan on odotettava vähintään 30 minuuttia ennen syömistä tai juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista. Alle 30 minuutin odotusaika vähentää semaglutidin imeytymistä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä tietoa

Semaglutidia ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu insuliinista riippuvaisilla potilailla, joiden insuliinihoito on äkillisesti lopetettu tai joiden insuliiniannosta on äkillisesti pienennetty, kun hoito GLP-1-reseptoriagonistilla on aloitettu (ks. kohta 4.2).

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, ja sen vuoksi semaglutidia ei suositella näille potilaille.

Semaglutidin käytöstä potilaille, joille on tehty lihavuusleikkaus, ei ole kokemusta.

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön ja kuivuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön saattaa liittyä ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Ne voivat aiheuttaa elimistön kuivumista, joka voi harvinaisissa tapauksissa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen (ks. kohta 4.8). Semaglutidia saaville potilaille on kerrottava ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin liittyvästä mahdollisesta kuivumisen riskistä, ja heitä on neuvottava noudattamaan varotoimia nestevajeen välttämiseksi.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille on kerrottava akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdistusta epäillään, semaglutidilääkitys on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, semaglutidilääkitystä ei

pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on joskus ollut haimatulehdus.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat semaglutidia yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta 4.8). Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta pienentämällä, kun semaglutidihoito aloitetaan (ks. kohta 4.2).

Diabeettinen retinopatia

Diabeettisen retinopatian komplikaatioiden kehittymisen riskin on todettu suurentuneen diabeettista retinopatiaa sairastavilla potilailla, jotka saavat insuliinia ja ihon alle annettavaa semaglutidia, eikä tätä riskiä voida sulkea pois suun kautta annettavan semaglutidin osalta (ks. tiedot kohdassa 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun semaglutidia käytetään diabeettista retinopatiaa sairastaville potilaille. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti ja hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Verenglukoositasapainon nopeaan paranemiseen on liittynyt diabeettisen retinopatian tilapäistä pahenemista, mutta muita mekanismeja ei voida sulkea pois. Pitkäaikainen glukoositasapainon paraneminen pienentää diabeettisen retinopatian riskiä.

Hoitovaste

Annostusohjelman noudattamista suositellaan semaglutidin parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Jos vaste semaglutidihoitoon on odotettua heikompi, hoitavan lääkärin on tärkeää tiedostaa, että semaglutidin imeytyminen on hyvin vaihtelevaa ja saattaa olla erittäin vähäistä (2–4 %:lla potilaista ei todeta lainkaan altistusta) ja että semaglutidin absoluuttinen hyötyosuus on pieni.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia per tabletti, mikä vastaa 1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Semaglutidi hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, mikä saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymiseen.

Semaglutidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Tyroksiini

Kokonaisaltistus (AUC) tyroksiinille (korjattu endogeenisten pitoisuuksien suhteen) suureni 33 % levotyroksoinin kerta-annoksen antamisen jälkeen. Enimmäisaltistus (C_{\max}) ei muuttunut. Kilpirauhasarvojen seuranta on syytä harkita, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti semaglutidilla ja levotyroksoinilla.

Varfariini

Semaglutidi ei muuttanut varfariinin kerta-annoksen antamisen jälkeen mitattuja R- ja S-varfariinin AUC- tai C_{\max} -arvoja, eivätkä INR-arvona (International Normalised Ratio) mitatut varfariinin farmakodynaamiset vaikutukset muuttuneet kliinisesti merkittävästi. On kuitenkin suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa seurataan tiheästi semaglutidihoitoa aloitettaessa.

Rosuvastatiini

Rosuvastatiinin AUC-arvo suureni 41 % [90 %:n luottamusväli: 24; 60], kun sitä annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa. Rosuvastatiinin leveän terapeuttisen indeksin perusteella altistuksessa tapahtuvan muutoksen suuruutta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Digoksiini, ehkäisytabletit, metformiini, furosemiidi

Digoksiinin, (etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien) ehkäisytablettien, metformiinin tai furosemidin AUC- tai C_{\max} -arvojen ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävästi, kun niitä annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa.

Yhteisvaikutuksia muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on hyvin pieni hyötyosuus (F: 1 %), ei ole arvioitu.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset semaglutidiin

Omepratsoli

Semaglutidin AUC- tai C_{\max} -arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti omepratsolin kanssa.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin viiden muun tabletin kanssa samanaikaisesti annetun semaglutidin farmakokinetiikkaa, semaglutidin AUC-arvo pieneni 34 % ja C_{\max} -arvo 32 %. Tämä viittaa siihen, että jos mahalaukussa on useita semaglutidin kanssa samanaikaisesti annettuja tabletteja, semaglutidin imeytyminen muuttuu. Semaglutidin antamisen jälkeen potilaiden on odotettava 30 minuuttia ennen muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää ehkäisyä semaglutidihoidon aikana.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). On vain vähän tietoja semaglutidin käytöstä raskaana oleville naisille. Siksi semaglutidia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, semaglutidihoito on lopetettava. Semaglutidin käyttö on lopetettava vähintään 2 kuukautta ennen suunnitellun raskauden alkua pitkän puoliintumisaajan vuoksi (ks. kohta 5.2).

Imetys

Semaglutidi, salkaprotsaattinatrium ja/tai salkaprotsaattinatriumin metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, joten Rybelsus-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Semaglutidin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Semaglutidi ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimojen todettiin pidentyneen ja ovulaatioiden lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Semaglutidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kun sitä käytetään yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, potilaita on kehoitettava noudattamaan varotoimia ajaessaan ja koneita käyttäessään hypoglykemian välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kymmenessä faasin 3a tutkimuksessa 5 707 potilaalle annettiin semaglutidia joko yksinään tai yhdistelmänä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden kanssa. Hoidon kesto vaihteli 26 viikosta 78 viikkoon. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan häiriöt, mukaan lukien pahoinvointi (hyvin yleinen), ripuli (hyvin yleinen) ja oksentelu (yleinen).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita on todettu kaikissa faasin 3a tutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla (kuvattu tarkemmin kohdassa 5.1). Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat yhdistettyihin faasin 3a tutkimuksiin sydän- ja verisuonivaikutustutkimusta lukuun ottamatta.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset faasin 3a kontrolloiduista tutkimuksista

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys ^c	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa käytettynä ^a	Hypoglykemia muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa käytettynä ^a Ruokahalun heikkeneminen		
Silmät		Diabeettisen retinopatian komplikaatiot ^b		
Sydän			Nopeutunut sydämen syke	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Vatsan turvotus Ummetus Dyspepsia Mahatulehdus Ruokatorven refluksaus Ilmavaivat	Röyhtäily Viivästynyt mahan tyhjeneminen	Akuutti haimatulehdus
Maksa ja sappi			Sappikivitauti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus		

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Tutkimukset		Suurentunut lipaasiarvo Suurentunut amylaasiarvo	Painon lasku	
Hermosto			Dysgeusia	

^{a)} Hypoglykemia määritellään verengluukoosipitoisuudeksi < 3,0 mmol/l tai < 54 mg/dl.

^{b)} Diabeettisen retinopatian komplikaatiot ovat yhdistelmä seuraavista: verkkokalvon fotokoagulaatio, lasiaisensisäinen hoito, lasiaisverenvuoto ja diabetekseen liittyvä sokeus (melko harvinainen). Esiintymistiheys perustuu ihon alle annettavalla semaglutidilla tehtyyn sydän- ja verisuonivaikutustutkimukseen, mutta ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että todettu diabeettisen retinopatian komplikaatioiden riski koskee myös Rybelsus-valmistetta.

^{c)} Ryhmitelty termi, joka kattaa myös yliherkkyyteen liittyvät haittatapahtumat, kuten ihottuma ja urtikaria.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Vaikeaa hypoglykemiaa todettiin ensisijaisesti silloin, kun semaglutidia käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa (< 0,1 %:lla tutkittavista, < 0,001 tapahtumaa/potilasvuosi) tai insuliinin kanssa (1,1 %:lla tutkittavista, 0,013 tapahtumaa/potilasvuosi). Pieni määrä tapauksia (0,1 %:lla tutkittavista, 0,001 tapahtumaa/potilasvuosi) todettiin, kun semaglutidia käytettiin yhdistelmänä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean kanssa.

Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset

Pahoinvointia esiintyi 15 %:lla, ripulia 10 %:lla ja oksentelua 7 %:lla semaglutidihoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Tapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 4 %:lla tutkittavista. Tapahtumia ilmoitettiin useimmiten ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Faasin 3a kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vahvistettua akuuttia haimatulehdusta semaglutidia saaneilla (< 0,1 %:lla tutkittavista) ja vertailuvalmistetta saaneilla (0,2 %:lla tutkittavista). Sydän- ja verisuonivaikutustutkimuksessa vahvistetun akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli 0,1 % semaglutidia saaneilla ja 0,2 % lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Diabeettisen retinopatian komplikaatiot

Kaksi vuotta kestäneessä, ihon alle annettavalla semaglutidilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin 3 297 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, huonossa hoitotasapainossa oleva verengluukoosi ja jotka olivat sairastaneet diabetesta kauan. Tässä tutkimuksessa vahvistettuja diabeettisen retinopatian komplikaatioita esiintyi useammin ihon alle annettavaa semaglutidihoitoa saaneilla (3,0 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,8 %) potilailla. Tämä havainto tehtiin niiden insuliinihoitoa saaneiden potilaiden kohdalla, joiden tiedettiin sairastavan diabeettista retinopatiaa. Hoitojen välinen ero ilmeni varhain ja säilyi koko tutkimuksen ajan. Järjestelmällinen diabeettisen retinopatian komplikaatioiden arviointi tehtiin vain ihon alle annettavalla semaglutidilla toteutetussa sydän- ja verisuonivaikutustutkimuksessa. Enintään 18 kuukautta kestäneissä kliinisissä Rybelsus-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa, joihin osallistui 6 352 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, diabeettiseen retinopatiaan liittyviä haittatapahtumia raportoitiin suurin piirtein yhtä paljon semaglutidihoitoa saaneilla tutkittavilla (4,2 %) ja vertailuvalmisteita saaneilla tutkittavilla (3,8 %).

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille saattaa kehittyä vasta-aineita semaglutidihoidon jälkeen. Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin semaglutidivasta-aineita milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen, oli pieni (0,5 %), eikä yhdelläkään tutkittavalla ollut tutkimuksen päättyessä semaglutidia neutraloivia vasta-aineita tai semaglutidivasta-aineita, joilla olisi endogeenistä GLP-1:tä neutraloiva vaikutus.

Sydämen sykkeen nopeutuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu sydämen sykkeen nopeutumista. Faasin 3a tutkimuksissa Rybelsus-valmistetta saaneilla tutkittavilla todettiin keskimääräinen muutos 0–4 lyöntiä/minuutti (bpm) lähtötason syketaajuudesta 69–76 lyöntiä/minuutti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut semaglutidin yliannostuksen vaikutukset saattavat liittyä ruoansulatuskanavan häiriöihin. Yliannostustapauksissa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten oireiden perusteella. Semaglutidin pitkän, noin viikon mittaisen puoliintumisajan takia oireiden pitkäkestoinen tarkkailu ja hoito saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2). Semaglutidin yliannostukseen ei ole mitään spesifistä vastaläkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit, ATC-koodi: A10BJ06

Vaikutusmekanismi

Semaglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 94-prosenttisesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Semaglutidi toimii GLP-1-reseptoriagonistina, joka sitoutuu selektiivisesti GLP-1-reseptoriin ja aktivoi sen. GLP-1-reseptori on luonnollisen GLP-1:n kohde.

GLP-1 on fysiologinen hormoni, jolla on useita tehtäviä glukoosin ja ruokahalun säätelyssä sekä sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Glukoosiin ja ruokahuun kohdistuvat vaikutukset välittyvät spesifisesti haiman ja aivojen GLP-1-reseptorien kautta.

Semaglutidi pienentää veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti stimuloimalla insuliinin eritystä ja vähentämällä glukagonin eritystä, kun veren glukoosipitoisuus on korkea. Mekanismin, jolla veren glukoosipitoisuus pienenee, liittyy myös lievä mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen pian aterian jälkeen. Hypoglykemian aikana semaglutidi vähentää insuliinin eritystä, mutta ei vähennä glukagonin eritystä. Semaglutidin vaikutusmekanismi ei ole riippuvainen antoreitistä.

Semaglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä elimistön energiansaantia mm. heikentämällä yleisesti ruokahalua. Lisäksi semaglutidi vähentää mieltymystä runsaasti rasvaa sisältäviin ruokiin.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Kliinisissä tutkimuksissa semaglutidilla oli suotuisa vaikutus plasman lipideihin, ja se laski systolista verenpainetta ja vähensi tulehdusta. Eläinkokeissa semaglutidi vähensi ateroskleroosin kehittymistä ehkäisemällä aorttaplakin etenemistä ja vähentämällä plakin tulehdusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Jäljempänä kuvatut farmakodynaamiset arvoinnit tehtiin suun kautta annettavalla semaglutidilla 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

Paastoglukoosi ja aterianjälkeinen glukoosi

Semaglutidi pienentää glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja aterianjälkeisiä arvoja. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidihoidolla saavutettiin seuraavat suhteelliset vähenemät lumelääkkeeseen verrattuna: paastoglukoosi 22 % [13; 30] ja aterianjälkeinen glukoosi 29 % [19; 37].

Glukagonin erityys

Semaglutidi pienentää glukagonipitoisuuden aterianjälkeisiä arvoja. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidilla saavutettiin seuraava glukagonin suhteellinen vähenemä lumelääkkeeseen verrattuna: aterianjälkeinen glukagonivaste 29 % [15; 41].

Mahalaukun tyhjeneminen

Semaglutidi hidastaa hieman aterianjälkeistä mahalaukun tyhjenemistä välittömästi aterian jälkeen ja pienentää parasetamoli-altistusta ensimmäisen tunnin aikana aterian jälkeen (AUC_{0-1h}) 31 % [13; 46], joten se hidastaa siten glukoosin siirtymistä verenkiertoon aterian jälkeen.

Paasto- ja aterianjälkeiset lipidiarvot

Lumelääkkeeseen verrattuna semaglutidi pienensi triglyseridien paastoarvoja 19 % [8; 28] ja VLDL-kolesterolin paastoarvoja 20 % [5; 33]. Aterianjälkeiset triglyseridivasteet runsaasti rasvaa sisältävään ateriaan pienenevät 24 % [9; 36] ja VLDL-kolesterolivasteet 21 % [7; 32]. ApoB48-pitoisuus pieneni paastotilassa 25 % [2; 42] ja aterianjälkeisessä tilassa 30 % [15; 43].

Kliininen teho ja turvallisuus

Rybelsus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdeksassa maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin 3a tutkimuksessa. Glykeemisen tehon arviointi oli ensisijainen tavoite seitsemässä tutkimuksessa ja sydän- ja verisuonivaikutusten arviointi yhdessä tutkimuksessa.

Tutkimuksiin osallistui 8 842 satunnaistettua potilasta, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta (5 169 potilasta sai semaglutidihoitoa) ja joista 1 165:llä oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 18–92 vuotta), ja heistä 40 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 8 % ≥ 75 -vuotiaita. Semaglutidin tehoa verrattiin lumelääkkeeseen tai vaikuttaviin vertailuvalmisteisiin (sitagliptiiniin, empagliflotsiiniin ja liraglutidiin).

Seuraavat lähtötilanteen tiedot eivät vaikuttaneet semaglutidin tehoon: ikä, sukupuoli, rotu, etninen tausta, paino, painoindeksi (BMI), diabeteksen kesto, ylempään ruoansulatuskanavan sairaudet ja munuaisten toiminnan aste.

PIONEER 1 – monoterapia

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 703 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön ruokavaliolla ja liikunnalla, satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Taulukko 2 Tulokset 26 viikkoa kestäneestä monoterapiatutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen (PIONEER 1)

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	175	175	178
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	64 (8,0)	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-15 (-1,4)	-3 (-0,3)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-9 [-12; -7]* (-0,9 [-1,1; -0,6])*	-12 [-15; -9]* (-1,1 [-1,3; -0,9])*	-

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	69 [§]	77 [§]	31
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,0	8,8	8,9
Muutos lähtötasosta ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	89,0	88,1	88,6
Muutos lähtötasosta ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 2 – Semaglutidi vs. empagliflotsiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin kanssa
52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 822 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa tai 25 mg empagliflotsiinia kerran vuorokaudessa. Molempia lääkkeitä käytettiin yhdistelmänä metformiinin kanssa.

Taulukko 3 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin empagliflotsiiniin (PIONEER 2)

	Semaglutidi 14 mg	Empagliflotsiini 25 mg
Koko analyysijoukko (N)	411	410
Viikko 26		
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	65 (8,1)	65 (8,1)
Muutos lähtötasosta ¹	-14 (-1,3)	-9 (-0,9)
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-5 [-6; -3]* (-0,4 [-0,6; -0,3])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	67 [§]	40
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,5	9,7
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-2,0
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Paino (kg)		
Lähtötaso	91,9	91,3
Muutos lähtötasosta ¹	-3,8	-3,7
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Viikko 52		
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Muutos lähtötasosta ¹	-14 (-1,3)	-10 (-0,9)
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-4 [-6; -3] [§] (-0,4 [-0,5; -0,3]) [§]	-

Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	66 [§]	43
Paino (kg)		
Muutos lähtötasosta ¹	-3,8	-3,6
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 3 – Semaglutidi vs. sitagliptiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

78 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kaksoislumetutkimuksessa 1 864 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai 100 mg sitagliptiiniä kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä pelkän metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa. HbA_{1c}-arvo ja paino säilyivät pienempinä koko 78 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan.

Taulukko 4 Tulokset 78 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin sitagliptiiniin (PIONEER 3)

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Sitagliptiini 100 mg
Koko analyysijoukko (N)	465	465	467
Viikko 26			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	68 (8,4)	67 (8,3)	67 (8,3)
Muutos lähtötasosta ¹	-11 (-1,0)	-14 (-1,3)	-8 (-0,8)
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3 [-4; -2]* (-0,3 [-0,4; -0,1])*	-6 [-7; -4]* (-0,5 [-0,6; -0,4])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	44 [§]	56 [§]	32
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,4	9,3	9,5
Muutos lähtötasosta ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	91,3	91,2	90,9
Muutos lähtötasosta ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Viikko 78			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-9 (-0,8)	-12 (-1,1)	-7 (-0,7)
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2 [-3; 0] (-0,1 [-0,3; 0,0])	-5 [-6; -3] [§] (-0,4 [-0,6; -0,3]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	39 [§]	45 [§]	29
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 4 – Semaglutidi vs. liraglutidi ja lumelääke, kaikki yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja SGLT2:n estäjän kanssa

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kaksoislumetutkimuksessa 711 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia, 1,8 mg liraglutidia ihonalaisena injektiona tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja SGLT2:n estäjän kanssa.

Taulukko 5 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin liraglutidiin ja lumelääkkeeseen (PIONEER 4)

	Semaglutidi 14 mg	Liraglutidi 1,8 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	285	284	142
Viikko 26			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	64 (8,0)	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-12 (-1,1)	-2 (-0,2)
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1 [-3; 0] (-0,1 [-0,3; 0,0])	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-12 [-13; -10]* (-1,1 [-1,2; -0,9])*	-	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	68 ^{§,a}	62	14
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,3	9,3	9,2
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	92,9	95,5	93,2
Muutos lähtötasosta ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Viikko 52			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-9 (-0,9)	-2 (-0,2)
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3 [-5; -2] [§] (-0,3 [-0,5; -0,1]) [§]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-11 [-13; -8] [§] (-1,0 [-1,2; -0,8]) [§]	-	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	61 ^{§,a}	55	15
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol 7,0 % saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ^a vs. lumelääke.

PIONEER 5 – Semaglutidi vs. lumelääke, molemmat yhdistelmänä pelkän perusinsuliinin, metformiinin ja perusinsuliinin tai metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 324 tyypin 2 diabetesta ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Tutkimusvalmiste lisättiin potilaiden vakiintuneeseen diabeteslääkitykseen, jota he olivat käyttäneet ennen tutkimusta.

Taulukko 6 Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen tyypin 2 diabetesta ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (PIONEER 5)

	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	163	161
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-11 (-1,0)	-2 (-0,2)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-9 [-11; -7]* (-0,8 [-1,0; -0,6])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	58 [§]	23
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,1	9,1
Muutos lähtötasosta ¹	-1,5	-0,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Paino (kg)		
Lähtötaso	91,3	90,4
Muutos lähtötasosta ¹	-3,4	-0,9
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 7 – Semaglutidi vs. sitagliptiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin, SGLT2:n estäjien, sulfonyyliurean tai tiatsolidiinidionien kanssa – joustavaa annoksen säätämistä koskeva tutkimus

52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 504 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan semaglutidia (annoksia 3 mg, 7 mg ja 14 mg kerran vuorokaudessa voitiin säätää joustavasti) tai 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä 1–2:n verenglukoosia alentavan, suun kautta otettavan lääkevalmisteen (metformiinin, SGLT2:n estäjien, sulfonyyliurean tai tiatsolidiinidionien) kanssa. Semaglutidiannosta säädettiin 8 viikon välein potilaan glykeemisen vasteen ja hoidon siedettävyyden perusteella. Sitagliptiinia annettiin 100 mg:n kiinteänä annoksena. Semaglutidin teho ja turvallisuus arvioitiin viikolla 52.

Viikolla 52 noin 10 % potilaista sai 3 mg:n semaglutidiannosta, 30 % sai 7 mg:n semaglutidiannosta ja 60 % sai 14 mg:n semaglutidiannosta.

Taulukko 7 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä joustavaa annoksen säätämistä koskevasta tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin sitagliptiiniin (PIONEER 7)

	Semaglutidi Joustava annos	Sitagliptiini 100 mg
Koko analyysijoukko (N)	253	251
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	67 (8,3)	67 (8,3)

	Semaglutidi Joustava annos	Sitagliptiini 100 mg
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)¹	58*	25
Paino (kg)		
Lähtötaso	88,9	88,4
Muutos lähtötasosta ¹	-2,6	-0,7
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito (hoidon lopetti 16,6 % potilaista, jotka saivat semaglutidia joustavalla annostuksella, ja 9,2 % potilaista, jotka saivat sitagliptiinia; näistä semaglutidia joustavalla annostuksella saaneista potilaista 8,7 % lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi ja vastaava osuus sitagliptiinia saaneista potilaista oli 4,0 %) tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen (HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta).

PIONEER 8 – Semaglutidi vs. lumelääke, molemmat yhdistelmänä insuliinin kanssa ja joko metformiinin kanssa tai ilman metformiinia

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 731 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön insuliinilla (perusinsuliini, perus-/ateriainsuliini tai sekoiteinsuliini), jota käytettiin metformiinin kanssa tai ilman metformiinia, satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Taulukko 8 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen yhdistelmänä insuliinin kanssa (PIONEER 8)

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	182	181	184
Viikko 26 (insuliiniannos enintään sama kuin lähtötasolla)			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	66 (8,2)	66 (8,2)	66 (8,2)
Muutos lähtötasosta ¹	-10 (-0,9)	-14 (-1,3)	-1 (-0,1)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-10 [-12; -7]* (-0,9 [-1,1; -0,7])*	-13 [-15; -11]* (-1,2 [-1,4; -1,0])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	43 [§]	58 [§]	7
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	8,5	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta ¹	-1,1	-1,3	0,3
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	87,1	84,6	86,0
Muutos lähtötasosta ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Viikko 52 (insuliiniannosta ei rajoitettu)⁺			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-9 (-0,8)	-13 (-1,2)	-3 (-0,2)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-6 [-8; -4] [§] (-0,6 [-0,8; -0,4]) [§]	-10 [-13; -8] [§] (-0,9 [-1,1; -0,7]) [§]	-

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7,0 %	40 [§]	54 [§]	9
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-3,7	0,5
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %-n luottamusväli]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. + Insuliinin kokonaisvuorokausiannos oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi semaglutidia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla viikolla 52.

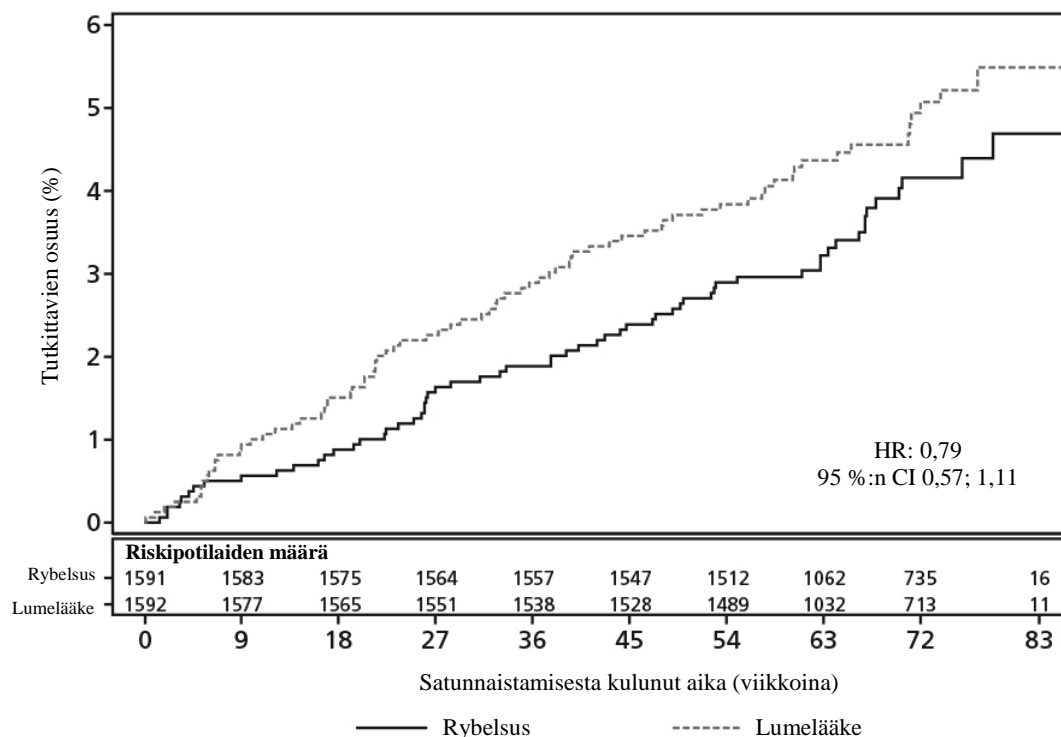
Sydän- ja verisuonitapahtumien arviointi

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (PIONEER 6) 3 183 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, satunnaistettiin saamaan joko 14 mg Rybelsus-valmistetta kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä tavanomaisen hoidon lisänä. Havainnointijakson mediaanikesto oli 16 kuukautta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen vakavaan sydän- ja verisuoniperäiseen haittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE) eli sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohaveriin.

Tutkimukseen soveltuivat vähintään 50-vuotiaat potilaat, joilla oli todettu sydän- ja verisuonitauti ja/tai krooninen munuaissairaus, sekä vähintään 60-vuotiaat potilaat, joilla oli ainoastaan sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä. Yhteensä 1 797 potilaalla (56,5 %) oli todettu sydän- ja verisuonitauti, mutta ei kroonista munuaissairautta, 354 potilaalla (11,1 %) oli ainoastaan krooninen munuaissairaus, ja 544 potilaalla (17,1 %) oli sekä sydän- ja verisuonitauti että munuaissairaus. 488 potilaalla (15,3 %) oli ainoastaan sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä. Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 66 vuotta ja 68 % potilaista oli miehiä. Diabeteksen keskimääräinen kesto oli 14,9 vuotta ja keskimääräinen painoindeksi oli 32,3 kg/m². Potilailla oli anamneesissa aivohavereita (11,7 %) ja sydäninfarkteja (36,1 %).

Ensimmäisten MACE-haittatapahtumien kokonaismäärä oli 137, joista 61 (3,8 %) ilmeni semaglutidia saaneilla ja 76 (4,8 %) lumelääkettä saaneilla potilailla. Ensimmäiseen MACE-tapahtumaan kuluneen ajan analyysin perusteella riskisuhde oli 0,79 [0,57; 1,11]^{95 %-n luottamusväli}.

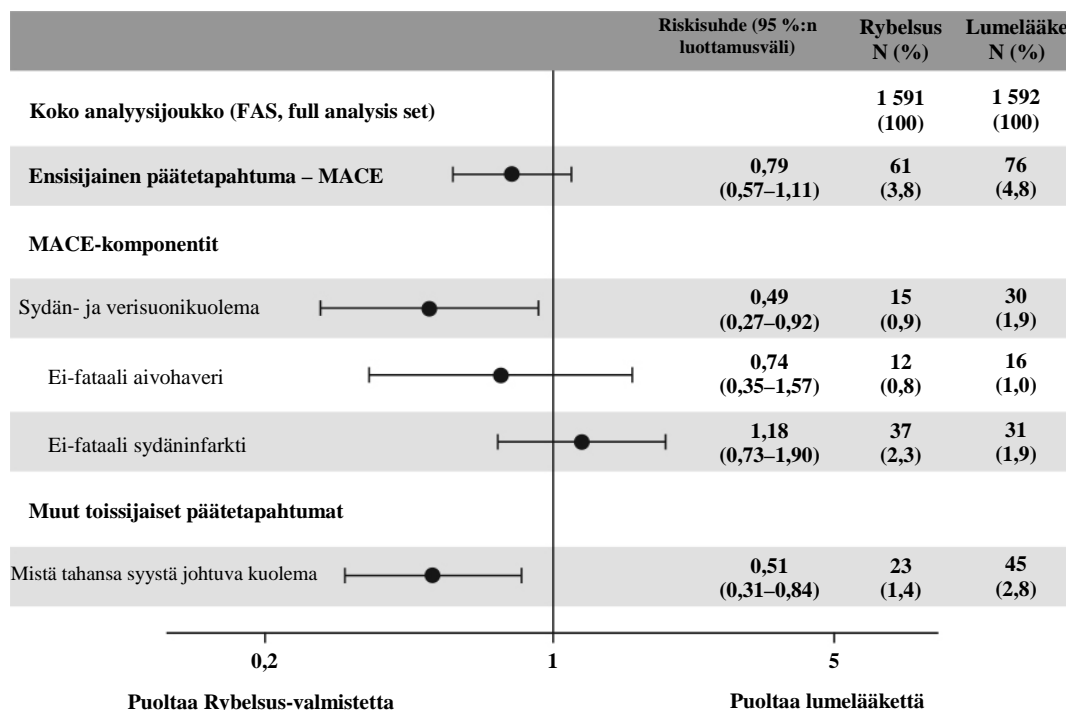


Kuvaaja ensisijaisen päätetapahtuman (yhdistetty päätetapahtuma seuraavista: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohaveri) kumulatiivisesta ilmaantuvuudesta; kilpailevana riskinä muu kuin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema.

Lyhenteet: CI: luottamusväli, HR: riskisuhde

Kuva 1 Ensimmäisen MACE-tapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus PIONEER 6 -tutkimuksessa

Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan ja sen komponentteihin PIONEER 6 -tutkimuksessa, ks. Kuva 2.



Kuva 2 Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan, sen komponentteihin ja mistä tahansa syystä johtuviin kuolemiin (PIONEER 6)

Paino

Semaglutidihoidon päättyessä 27–45 % potilaista oli saavuttanut ≥ 5 %:n painonlaskun ja 6–16 % oli saavuttanut ≥ 10 %:n painonlaskun, kun taas aktiivisia vertailuvalmisteita saaneista potilaista ≥ 5 %:n painonlaskun oli saavuttanut 12–39 % ja ≥ 10 %:n painonlaskun 2–8 %.

Verenpaine

Semaglutidihoito oli laskenut systolista verenpainetta 2–7 mmHg.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rybelsus-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetulla semaglutidilla on pieni absoluuttinen hyötyosuus, ja sen imeytyminen vaihtelee. Suositellun annoksen ottaminen päivittäin sekä pitkä puoliintumisaika vähentävät altistuksen päiväkohtaista vaihtelua.

Semaglutidin farmakokinetiikkaa on tutkittu kattavasti terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Suun kautta annetun semaglutidin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaan tilan altistus saavutettiin 4–5 viikkoa jatkuneen, kerran vuorokaudessa tapahtuneen annostelun jälkeen. Semaglutidiannoksella 7 mg tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet olivat noin 6,7 nmol/l ja semaglutidiannoksella 14 mg vastaavasti 14,6 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 7 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 1,7–22,7 nmol/l ja 90 %:lla semaglutidia 14 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 3,7–41,3 nmol/l. Systeeminen semaglutidialtistus suureni suhteessa annokseen.

In vitro -tietojen perusteella salkaprotsaattinatrium edistää semaglutidin imeytymistä. Semaglutidi imeytyy pääasiassa mahalaukusta.

Suun kautta annetun semaglutidin arvioitu hyötyosuus on noin 1 %. Imeytymisessä oli paljon vaihtelua tutkittavien välillä (variaatiokerroin oli noin 100 %). Hyötyosuuden yksilökohtaista vaihtelua koskeva arvio ei ollut luotettava.

Semaglutidin imeytyminen vähenee, jos samanaikaisesti nautitaan ruokaa tai suuria määriä vettä. Pidempi paasto annoksen ottamisen jälkeen lisää imeytymistä.

Jakautuminen

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla arvioitu absoluuttinen jakautumistilavuus on noin 8 l. Semaglutidi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Semaglutidi metaboloituu peptidirungon proteolyyttisen pilkkoutumisen ja sitä seuraavan rasvahapposivuketjun beetaoksidaation kautta. Neutraaliendopeptidaasin (NEP-entsyymin) oletetaan osallistuvan semaglutidin metaboliaan.

Eliminaatio

Semaglutidiin liittyvät metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan ja ulosteeseen. Noin 3 % imeytyneestä annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana semaglutidina.

Semaglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 viikko, joten sitä on verenkierrossa noin 5 viikon ajan viimeisen annoksen saamisesta. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidin puhdistuma on noin 0,04 l/h.

Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta ihon alle annettavaan hoitoon tai päinvastoin

Vaikutusta, joka aiheutuu siirtymisestä suun kautta annettavasta semaglutidihoidosta ihon alle annettavaan semaglutidihoitoon tai päinvastoin, ei voida helposti ennustaa, koska suun kautta annetun semaglutidin farmakokinetiikka vaihtelee suuresti. Kun semaglutidia annetaan suun kautta 14 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, altistus on vastaavanlainen kuin ihon alle 0,5 mg:n annoksella kerran viikossa annetulla semaglutidilla. Suun kautta annettavaa semaglutidiannosta, joka vastaisi ihon alle annettavaa 1,0 mg:n annosta, ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Niiden tietojen perusteella, jotka on saatu kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui korkeintaan 92-vuotiaita potilaita, ikä ei vaikuta semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Rotu ja etninen tausta

Rotu (valkoihoinen, mustaihoinen tai afroamerikkalainen, aasialainen) ja etninen tausta (latinalaisamerikkalainen, ei-latinalaisamerikkalainen) eivät vaikuttaneet semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Paino

Painon todettiin vaikuttavan semaglutidialtistukseen. Suurempi paino oli yhteydessä pienempään altistukseen. Kliinisissä tutkimuksissa saavutettiin riittävä systeeminen semaglutidialtistus, kun potilaan paino oli 40–188 kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville, dialyysihoitoa saaville potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan, ja tuloksia verrattiin tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sama osoitettiin myös tyypin 2 diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien kohdalla faasin 3a tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan, ja tuloksia verrattiin tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti.

Ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet

Ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet (krooninen gastriitti ja/tai ruokatorven refluksitauti) eivät vaikuttaneet semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Farmakokinetiikkaa arvioitiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli tai ei ollut ylemmän ruoansulatuskanavan sairauksia. Näille potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan.

Sama osoitettiin myös tyypin 2 diabetesta ja ylemmän ruoansulatuskanavan sairauksia sairastavien tutkittavien kohdalla faasin 3a tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Pediatriset potilaat

Semaglutidia ei ole tutkittu pediatristen potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä todetut ei-letaalit kilpirauhasen C-solukasvaimet ovat GLP-1-reseptoriagonistien luokkavaikutus. Rotilla ja hiirillä tehdyissä, 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellinen semaglutidialtistus aiheutti kilpirauhasen C-solukasvaimia. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei havaittu. Jyrsijöiden C-solukasvaimet johtuvat ei-genotoksisesta, spesifisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkityksen ihmiselle katsotaan olevan pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa semaglutidi ei vaikuttanut parittelukäyttäytymiseen tai urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimakierron todettiin pidentyneen ja keltarauhasen (ovulaatioiden) lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua.

Rotilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa semaglutidi aiheutti alkiotoksisuutta kliinisesti merkityksellistä altistusta pienempinä annoksina. Semaglutidi aiheutti emoille huomattavaa painon laskua ja heikensi alkioiden eloonjäämistä ja kasvua. Sikiöillä todettiin merkittäviä luuston ja sisäelinten epämuodostumia, mukaan lukien pitkiin luihin, kylkiluihin, nikamiin, häntään, verisuoniin ja aivokammioihin kohdistuneita vaikutuksia. Mekanistiset arvioinnit viittasivat siihen, että alkiotoksisuuteen vaikutti GLP-1-reseptorivälitteinen häiriö ravinteiden kulkeutumisessa ruskuaispussin kautta rotan sikiöille. Ruskuaispussin anatomiasa ja toiminnassa on lajikohtaisia eroja, eikä GLP-1-reseptori ilmentynyt kädellisten (muiden kuin ihmisen) ruskuaispussissa, joten pidetään epätodennäköisenä, että tällä mekanismilla olisi merkitystä ihmisille. Semaglutidin suoraa vaikutusta sikiöön ei kuitenkaan voida poissulkea.

Kaneilla ja cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisen altistuksen todettiin aiheuttavan enemmän keskenmenoja ja sikiöpoikkeavuuksien ilmaantuvuuden lievää nousua. Löydöksiä todettiin emoilla, joilla esiintyi huomattavaa painon laskua (jopa 16 %). Ei ole tiedossa, liittyvätkö nämä vaikutukset emon vähentyneeseen ruoankulutukseen, joka on suora GLP-1-vaikutus.

Syntymänjälkeistä kasvua ja kehitystä arvioitiin cynomolgus-apinoilla. Poikaset olivat syntyessään hieman pienempiä, mutta kasvu tasoittui imetyksen aikana.

Nuorilla rotilla semaglutidi aiheutti sukupuolisen kypsymisen viivästyistä sekä uroksilla että naarailla. Tämä viive ei vaikuttanut kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn eikä aiheuttanut naarasrotille keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Salkaprotsaattinatrium
Povidoni K90
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 mg: 24 kuukautta
7 mg: 30 kuukautta
14 mg: 30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alu/Alu-läpipainopakkaukset.

3 mg tablettien pakkauskoot: 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

7 mg tablettien pakkauskoot: 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

14 mg tablettien pakkauskoot: 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/20/1430/001
EU/1/20/1430/002
EU/1/20/1430/003
EU/1/20/1430/004
EU/1/20/1430/005
EU/1/20/1430/006
EU/1/20/1430/007
EU/1/20/1430/008
EU/1/20/1430/009
EU/1/20/1430/010
EU/1/20/1430/011
EU/1/20/1430/012
EU/1/20/1430/013
EU/1/20/1430/014
EU/1/20/1430/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 huhtikuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Tanska

Hovione FarmaCiencia S.A.
Quinta Sao Pedro, Sete Casas
PT-2674-506 Loures
Portugali

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2800 Bagsværd
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 3 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 3 mg semaglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta
Miten Rybelsus-valmiste otetaan
Ota tyhjään mahaan mihin tahansa aikaan päivästä
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/001 10 tablettia
EU/1/20/1430/002 30 tablettia
EU/1/20/1430/003 60 tablettia
EU/1/20/1430/004 90 tablettia
EU/1/20/1430/011 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rybelsus 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 3 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 7 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 7 mg semaglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta
Miten Rybelsus-valmiste otetaan
Ota tyhjään mahaan mihin tahansa aikaan päivästä
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/014 10 tablettia
EU/1/20/1430/005 30 tablettia
EU/1/20/1430/006 60 tablettia
EU/1/20/1430/007 90 tablettia
EU/1/20/1430/012 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rybelsus 7 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 7 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 14 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 14 mg semaglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta
Miten Rybelsus-valmiste otetaan
Ota tyhjään mahaan mihin tahansa aikaan päivästä
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/015 10 tablettia
EU/1/20/1430/008 30 tablettia
EU/1/20/1430/009 60 tablettia
EU/1/20/1430/010 90 tablettia
EU/1/20/1430/013 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rybelsus 14 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 14 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rybelsus 3 mg tabletit
Rybelsus 7 mg tabletit
Rybelsus 14 mg tabletit
semaglutidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rybelsus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta
3. Miten Rybelsus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rybelsus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rybelsus on ja mihin sitä käytetään

Rybelsus sisältää vaikuttavana aineena semaglutidia. Se on lääke, jota käytetään verensokerin alentamiseen.

Rybelsus-valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuisille (vähintään 18-vuotiaille), kun ruokavalio ja liikunta eivät riitä:

- yksinään, kun et voi käyttää metformiinia (toinen diabeteslääke) tai
- muiden diabeteslääkkeiden kanssa silloin, kun muut lääkkeet eivät riitä alentamaan verensokeritasojasi. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettavia tai pistettäviä, kuten insuliini.

On tärkeää, että jatkat lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa sovittua ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia eikä elimistön tuottama insuliini alenna verensokeria sillä tavalla kuin sen pitäisi. Joissakin tapauksissa elimistö saattaa tuottaa vereen liikaa sokeria. Jos verensokeriarvo suurenee ja pysyy suurena pitkään, sillä saattaa olla haitallisia seurauksia, kuten sydänvaivoja, munuaissairaus, silmäsairauksia ja raajojen verenkierron heikkeneminen. Siksi on tärkeää pitää verensokeriarvot normaalilla tasolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta

Älä ota Rybelsus-valmistetta

- jos olet allerginen semaglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi sinun on kirjattava käyttämäsi lääkkeen nimi ja eränumero (mainittu kotelossa ja läpipainopakkauksessa) ja mainittava nämä tiedot ilmoittaessasi haittavaikutuksista.

Yleistä:

Tämä lääke ei ole samanlainen kuin insuliini, eikä sitä saa käyttää, jos

- sinulla on tyyppi 1 diabetes (elimistösi ei tuota lainkaan insuliinia)
- sinulle kehittyy diabeettinen ketoasidoosi. Diabeettinen ketoasidoosi on diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, voimakasta janoa, makea haju hengityksessä tai makean tai metallin maku suussa.

Maha- ja suolistovaivat ja kuivuminen

Tämän lääkehoidon aikana sinulla saattaa ilmetä huonovointisuutta (pahoinvointia), oksentelua tai ripulia. Nämä haittavaikutukset voivat aiheuttaa elimistön kuivumista (nestehukkaa). On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla riittävästi. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulla on munuaisvaivoja. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita.

Voimakas ja jatkuva vatsakipu, joka saattaa johtua haimatulehduksesta

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on voimakasta ja jatkuvaa vatsan alueen kipua, sillä se voi olla merkki haimatulehduksesta (akuutista pankreatiitista).

Matala verensokeri (hypoglykemia)

Rybelsus-valmisteen käyttäminen yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa saattaa suurentaa matalan verensokerin (hypoglykemian) riskiä. Katso matalasta verensokeriarvosta varoittavat oireet kohdasta 4.

Lääkäri saattaa pyytää, että tarkistat verensokeriarvosi. Se auttaa päättämään, pitääkö sulfonyyliurean tai insuliinin annosta muuttaa matalan verensokerin riskin pienentämiseksi.

Diabeettinen silmäsairaus (retinopatia)

Verensokeritasapainon nopea paraneminen saattaa johtaa diabeettisen silmäsairauden tilapäiseen pahenemiseen. Kerro lääkärille, jos sinulla on diabeettinen silmäsairaus ja sinulla ilmenee tämän lääkkeen käytön aikana silmävaivoja.

Hoitovaste

Jos vaste semaglutidihoitoon on odotettua heikompi, syynä saattaa olla heikko imeytyminen, joka johtuu imeytymisen vaihtelusta ja pienestä absoluuttisesta hyötyosuudesta. Noudata kohdassa 3 annettuja ohjeita semaglutidin parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rybelsus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät lääkettä, joka sisältää jotakin seuraavista:

- levotyroksiini, jota käytetään kilpirauhas sairauden hoitoon. Tämä johtuu siitä, että lääkärin saattaa olla tarpeen tarkistaa kilpirauhasarvosi, jos käytät Rybelsus-valmistetta yhdessä levotyroksiinin kanssa.
- varfariini tai samankaltaiset suun kautta otettavat veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit). Tihennetty verikoeseuranta saattaa olla tarpeen veren hyytymisnopeuden tutkimiseksi.
- Jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, miten pienennät insuliiniannosta, ja kehottaa sinua seuraamaan verensokeria tiheämmin hyperglykemian (korkea verensokeri) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, joka ilmenee, kun elimistössä ei ole riittävästi insuliinia glukoosin hajottamiseen) välttämiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen. Siksi tämän lääkkeen käytön aikana on suositeltavaa käyttää ehkäisyä. Jos haluat tulla raskaaksi, keskustele hoitosi muuttamisesta lääkärin kanssa, sillä tämän lääkkeen käyttäminen on lopetettava vähintään kaksi kuukautta aikaisemmin. Jos tulet raskaaksi tätä lääkettä käyttäessäsi, kerro asiasta lääkärille välittömästi, sillä hoitoasi täytyy muuttaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät, sillä ei tiedetä, erittykö se äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos käytät tätä lääkettä yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, seurauksena voi olla verensokerin lasku (hypoglykemia), joka saattaa heikentää keskittymiskykyäsi. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee mitä tahansa matalan verensokerin oireita. Katso tiedot matalan verensokerin riskin suurenemisesta kohdasta 2 "Varoitukset ja varotoimet" ja matalasta verensokerista varoittavat oireet kohdasta 4. Pyydä lääkäriltä lisätietoja.

Rybelsus sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per tabletti. Tämä vastaa 1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Rybelsus-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan

- Aloitusannos on yksi 3 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa kuukauden ajan.
- Kuukauden kuluttua lääkäri suurentaa annoksesi 7 mg:aan kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa suurentaa annoksesi vielä 14 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos verensokeriasi ei saada riittävän hyvälle tasolle 7 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa.

Lääkäri määrää sinulle sopivan lääkevahvuuden. Älä muuta annosta, ellei lääkäri kehota niin tekemään. Ei ole suositeltavaa ottaa kahta 7 mg:n tablettiä yhden 14 mg:n tabletin vaikutuksen saavuttamiseksi, sillä tätä ei ole tutkittu.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota Rybelsus-tabletti tyhjään mahaan mihin tahansa aikaan päivästä.
- Niele Rybelsus-tabletti kokonaisuutena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettiä, sillä ei tiedetä, vaikuttaako se semaglutidin imeytymiseen.

- Kun olet ottanut Rybelsus-tabletin, odota vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai juomaa tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista. Jos odotat alle 30 minuuttia, semaglutidin imeytyminen heikkenee.

Jos otat enemmän Rybelsus-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Rybelsus-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro asiasta heti lääkärille. Sinulla saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huonovointisuutta (pahoinvointia).

Jos unohdat ottaa Rybelsus-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.

Jos lopetat Rybelsus-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat sen käytön, verensokeritasosi saattaa nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- diabeettisen silmätauti (retinopatian) komplikaatiot. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tämän lääkehoidon aikana silmävaivoja, kuten muutoksia näkökyvyssä.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot). Sinun on hakeuduttava välittömästi hoitoon ja kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee hengitysvaikeuksia, kasvojen ja nie-lun turpoamista, hengityksen vinkumista, nopeaa sydämen sykettä, ihon kalpeutta ja viileyttä, huimausta tai heikotusta.
- haimatulehdus (akuutti pankreatiitti), joka voi aiheuttaa voimakasta ja jatkuvaa maha- ja selkäkipua. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- huonovointisuus (pahoinvointi) – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa
- ripuli – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa
- matala verensokeri (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään samanaikaisesti sulfonyyliureaa tai insuliinia sisältävien lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa pienentää näiden lääkkeiden annoksia ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Matalasta verensokerista varoittavat oireet saattavat il- maantua äkillisesti. Niitä voivat olla: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, nopea sydämen syke, huonovointisuus (pahoinvointi) tai kova nälkä, muutokset näkökyvyssä, uneliaisuus tai heikotus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus tai sekavuus, keskittymisvaikeudet tai vapina.

Lääkäri kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan ja miten sinun on toimittava, jos havaitset tällaisia varoittavia oireita.

Yleiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- matala verensokeri (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa

- oksentelu
- vatsavaivat tai ruoansulatushäiriöt
- vatsatulehdus (gastriitti) – oireita ovat mahakipu, huonovointisuus (pahoinvointi) ja oksentelu
- reflukti tai närästys – kutsutaan myös ruokatorven refluktisaudiksi
- mahakipu
- vatsan turvotus
- ummetus
- väsymys
- ruokahalun väheneminen
- ilmavaivat
- suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasin ja amylaasin) arvot verikokeissa.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- painon lasku
- sappikivet
- röyhtäily
- nopea pulssi
- allergiset reaktiot kuten ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- mahan tyhjenemisen viivästyminen
- makuaistin muutos.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rybelsus-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rybelsus sisältää

- Vaikuttava aine on semaglutidi. Yksi tabletti sisältää 3, 7 tai 14 mg semaglutidia.
- Muut aineet ovat salkaprotsaattinatrium, povidoni K90, mikrokiteinen selluloosa ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rybelsus 3 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (7,5 mm x 13,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä "3" ja toisella "novo".

Rybelsus 7 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (7,5 mm x 13,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä "7" ja toisella "novo".

Rybelsus 14 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (7,5 mm x 13,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä "14" ja toisella "novo".

3 mg:n, 7 mg:n ja 14 mg:n tabletit on pakattu Alu/Alu-läpipainolevyihin, ja pakkauskoot ovat 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt semaglutidia koskevista määrääjoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun tarkastellaan makuhäiriöitä koskevia, kliinisistä tutkimuksista ja spontaaniraporteista saatavilla olevia tietoja, PRAC katsoo, että syy-yhteys suun kautta annettavan semaglutidin (Rybelsus-valmisteen) ja makuhäiriöiden välillä on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että suun kautta annettavaa semaglutidia sisältävien valmisteiden (Rybelsus) valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun tarkastellaan mahalaukun tyhjenemisen hidastumista koskevia, kliinisistä tutkimuksista saatavilla olevia tietoja, PRAC katsoo, että syy-yhteys semaglutidin (Ozempic, Rybelsus ja Wegovy) ja mahalaukun tyhjenemisen hidastumisen välillä on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että semaglutidia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Semaglutidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että semaglutidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.